

Aus der II. Inneren und Infektionsabteilung
der Kinderklinik des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses
Chefarzt: Prof. Dr. med. B. Stück

RÖTELSCHUTZIMPFUNG DER PRÄPUBERTÄREN MÄDCHEN IN WEST- BERLIN IN DEN JAHREN 1978-1983

PROBLEME DER RÖTELNIMPFUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rolf-Jürgen Kühnelt
aus Berlin

Berlin 1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Inneren und Infektionsabteilung
der Kinderklinik des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses
Chefarzt: Prof. Dr. med. B. Stück

RÖTELNSCHUTZIMPFUNG DER PRÄPUBERTÄREN MÄDCHEN
IN WEST-BERLIN IN DEN JAHREN 1978 - 1983

PROBLEME DER RÖTELNIMPFUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rolf-Jürgen Kühnelt
aus Berlin

Berlin 1985

Referent: Prof. Dr. B. Stick

Korreferent: Prof. Dr. M. Koel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 02.10.1985

1. GEFahr DER RÖTELN-EMBRYOPATHIE	4
2. DIE ÖFFENTLICH EMPFOHLENEN MASSNAHMEN ZUR VERHÜTUNG DER RÖTELN-EMBRYOPATHIE	6
3. BETEILIGUNG DER PRÄPUBERTÄREN MÄDCHEN AN DER RÖTELNSCHUTZIMPFUNG IN WEST-BERLIN IN DEN JAHREN 1978 - 1983	8
4. PROBLEME DER RÖTELNSCHUTZIMPFUNG	15
4.1. Serokonversion und Antikörper- persistenz	15
4.2. Akzidentelle Rötelschutzimpfung während der Schwangerschaft	20
4.3. Passive Prophylaxe bei Rötelnkontakt in der Schwangerschaft	23
4.4. Reinfektion	24
4.5. Serologische Diagnostik	26
4.6. Effektivität der Rötelnimpfprogramme	29
4.7. Kleinkinderimpfung	32
5. DISKUSSION	34
6. LITERATURVERZEICHNIS	40

1. GEFAHR DER RÖTELN-EMBRYOPATHIE

"Das Auftreten auch nur einer einzigen Röteln-Embryopathie ist heute in einem Industrieland wie der BRD unverantwortlich. Es muß deshalb alles nur mögliche getan werden, um eine vollständige Immunisierung und Immunitätskontrolle aller Frauen im gestationsfähigen Alter zu erreichen" (16).

Diesem Aufruf liegt die Tatsache zugrunde, daß die jährliche Anzahl von Röteln-Embryopathien auch heute noch in der BRD sehr hoch ist. Exakte Angaben über die Fallzahl von Röteln-Embryopathien in der BRD liegen leider nicht vor, doch kann nach Berechnungen von ENDERS von ca. 150 Röteln-Embryopathien pro Jahr ausgegangen werden (22).

Bei einer Geburtsrate von z.B. 1980 von 620.657 Geburten und einer Rate von seronegativen Frauen im gebärfähigen Alter von 11,5 % waren 71.376 Schwangere der Gefahr einer Rötelninfektion ausgesetzt. Unter der Annahme nur einer Röteln-Embryopathie pro 4000 Lebendgeburten (16) würde dies für das Jahr 1980 150 Fälle von Röteln-Embryopathien bedeuten (22). Diese Zahl gilt jedoch für interepidemische Zeiten. Bei ausgedehnten Rötelnepidemien ist mit 1 - 2 Röteln-Embryopathien pro 1000 Lebendgeburten zu rechnen (28), d.h. für z.B. 1980 bis zu 600 Röteln-Embryopathien.

Seit der Pandemie in den USA 1964 - 1965 sind weltweit intensive Bemühungen unternommen worden, um durch prophylaktische Maßnahmen die Röteln-Embryopathie zu verhüten. Allein bei dieser Pandemie waren 34.000 Schwangerschaften betroffen, und die Kosten für medizinische und Sozialhilfemaßnahmen sollen 1 Milliarde Dollar überschritten haben (34, 47).

Zu dieser Problematik trägt auch die hohe Anzahl notwendiger Interruptiones bei Verdacht oder bei gesicherter Rötelninfektion in der Frühschwangerschaft bei. Bei verbesserter Diagnostik kann angenommen werden, daß diese Zahl in den letzten Jahren sogar noch angestiegen ist.

Zum klinischen Bild der Röteln-Embryopathie wird auf die umfangreiche Beschreibung in der Literatur verwiesen (13, 14, 17, 18, 27, 33, 34, 42, 60, 61). Seit längerer Zeit sind die Erscheinungsformen der kongenitalen Röteln, wie die angeborenen Fehlbildungen, die kongenitale persistierende Rötelninfektion (erweitertes Röteln Syndrom) und die "late onset disease" bekannt. Neuere Berichte ergaben, daß auch die Rötelninfektion in der 15. - 31. Schwangerschaftswoche noch ein gewisses Risiko für das Kind bedeutet. Diese Schäden manifestieren sich zumeist erst im Alter von 2 - 3 Jahren in Form von Hörschäden und verzögerter körperlicher und geistiger Entwicklung (21, 34). Wenige Fälle von Röteln-Embryopathie sind in der Literatur beschrieben nach praeconceptioneller Rötelninfektion (1 - 4 Monate) der Mutter (34). Ursächlich wird hierfür die noch längere Zeit nach Rötelninfektion andauernde Viruspersistenz in den Geburtswegen - insbesondere dem Zervixschleim - der Mutter angenommen.

2. DIE ÖFFENTLICH EMPFOHLENE MASSNAHMEN ZUR VERHÜTUNG DER RÖTELN-EMBRYOPATHIE

Seit der Isolation des Rötelnvirus 1962 und der Einführung abgeschwächter Lebendvakzinen 1969, steht die aktive Impfung im Vordergrund jeder Prophylaxe. Hierbei wurden unterschiedliche Wege eingeschlagen. In den USA, unter der Annahme, daß es durch die Röteln-Impfung zu einer lebenslänglichen Immunität kommt, wird die Impfung aller Kleinkinder ab dem 15. Lebensmonat praktiziert, mit dem Ziel, die Kontaktquellen für noch rötelnempfindliche schwangere Frauen zu beseitigen und mit dem hohen Anspruch, langfristig, wie bei der Masern-Impfung, eine Ausrottung der Wildvirusinfektion zu erreichen.

In den meisten europäischen Ländern hingegen wird die Impfung der präpubertären Mädchen propagiert. Dieses Vorgehen begründet sich durch die Unsicherheit, ob es nach einer Röteln-Impfung wirklich zu einer lebenslänglichen Immunität kommt, so daß auch bei Impfung aller Kleinkinder eine nochmalige Impfung der präpubertären Mädchen indiziert wäre. Gleichzeitig wird durch die Impfung der präpubertären Mädchen die in diesem Zusammenhang gewünschte natürliche Durchseuchung durch Wildvirusinfektion aufrechterhalten.

Mit der Einführung der Impfung der präpubertären Mädchen wurde in der BRD seit 1969 gleichzeitig auch die Impfung im Wochenbett bei seronegativen Frauen öffentlich empfohlen. Bei dieser Prophylaxe sollte eine Erfolgskontrolle erfolgen, da die Quote der Impfversager im Wochenbett höher ist (20). Außerdem ist wegen der Persistenz des Impfvirus in den Wunden der Geburtswege ein Konzeptionschutz für 3 Monate zu diskutieren (20).

Im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge wird die Serodiagnostik gegenüber Röteln seit 1972 durchgeführt. Leider sind hiervon die früher Geimpften ausgeschlossen. Ebenfalls im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge wird seit 1980 die Immunglobulingabe für seronegative Schwangere in der Frühgravidität mit und ohne Rötelnkontakt empfohlen.

Seit 1980 besteht eine Meldepflicht bei Röteln-Embryopathie.

Weiterhin wurde 1981 in die Reihe der öffentlich empfohlenen Maßnahmen die kostenlose Bestimmung der Immunitätslage von Frauen im gebärfähigen Alter aufgenommen und die Empfehlung gegeben, seronegative Frauen zu impfen, jedoch auf eigene Kosten.

Seit 1981 wird auch die Röteln-Impfung aller Kinder ab dem 15. Lebensmonat zusätzlich zur präpubertären Impfung empfohlen.

3. BETEILIGUNG DER PRÄPUBERTÄREN MÄDCHEN AN DER RÖTELN-SCHUTZIMPFUNG IN WEST-BERLIN IN DEN JAHREN 1978-1983

Ermittelt werden konnte die Anzahl der Mädchen der Jahrgänge 1967 - 1972, die von 1978 - 1983 durch die Gesundheitsämter der Berliner Bezirke gegen Röteln geimpft wurden (s. Tabelle 1). Leider war es nicht möglich, die Anzahl der 11jährigen Mädchen in den einzelnen Bezirken festzustellen. Da somit nur Zahlen über die Geburten in den Bezirken existieren, wurden die Zahlen der Geburten in den einzelnen Bezirken der Jahrgänge 1967 - 1972 verglichen mit den Röteln-Impfungen, die von 1978 - 1983 durch die Gesundheitsämter der Berliner Bezirke durchgeführt wurden.

In den Jahren von 1978 - 1980 konnte der Durchimpfungsgrad um 10,3 % von 54,7 auf 65 % gesteigert werden. Von 1980 - 1983 liegt der Durchimpfungsgrad um 66 % mit nur geringen Schwankungen in den einzelnen Jahren. Bei insgesamt abnehmender Geburtenstärke der Jahrgänge von 1967 - 1972 um 3185 Mädchen sank die Anzahl der Impfungen, die durch die Gesundheitsämter der Berliner Bezirke durchgeführt wurden, von 1978 - 1983 um 463 Impfungen (= 6,9 %).

Um einen Überblick über die Impfaktivität der letzten 5 Jahre zu bekommen, wurden die prozentualen Impfraten der letzten 5 Jahre der einzelnen Bezirke zusammengezählt und durch 5 geteilt. Dem gegenübergestellt wurden die in gleicher Weise ermittelten durchschnittlichen Geburtszahlen in den Bezirken in dem entsprechenden Zeitraum von 1967 - 1972 (s. Tabelle 2). Hierbei ergeben sich einige, z.T. recht deutliche Unterschiede in der Impfaktivität der einzelnen Gesundheitsämter (s. Abb. 1 u. 2).

Auffallend ist, daß in den Bezirken mit hohen Geburtszahlen in den Jahren von 1967 - 1972 auch hohe Durchimpfungsraten erzielt wurden. So betrug die durchschnittliche Geburtszahl in dem Zeitraum von 1967 - 1972 in z.B. Neukölln: 1372, Reinickendorf: 1118, Spandau: 962. Der Durchimpfungsgrad von 1978 - 1983 betrug in Neukölln: 71,3 %, Reinickendorf: 66,4 %, Spandau: 69,8 %. Währenddessen blieb in den Bezirken mit geringen Geburtszahlen in den Jahren 1967 - 1972 auch der Durchimpfungsgrad gering.

Die durchschnittliche Geburtszahl betrug in diesem Zeitraum z.B. in Tiergarten: 505, in Wilmersdorf: 663. Der Durchimpfungsgrad von 1978 - 1983 in Tiergarten: 44,4 %, in Wilmersdorf: 50,9 % (s. Tabelle 2).

Tabelle 1: Röteln-Impfungen von Schulmädchen durch die Gesundheitsämter West-Berlins, aufgegliedert nach Bezirken

	1968			1969			1970			1971			1972							
	1	9	7	8	1	9	7	9	1	9	8	0	1	9	8	2	1	9	8	3
durchgef. Impfungen	598	94	15,7	543	252	46,4	485	244	50,3	461	261	56,6	486	257	52,9	457	202	44,2		
Lebendgeb. weibl. 1967	1076	484	45,0	1012	539	53,3	902	559	61,9	877	501	51,1	994	769	77,4	972	482	49,6		
	1123	515	45,8	1061	566	52,3	945	574	60,7	954	607	63,6	1083	636	58,7	1082	698	64,5		
	1171	560	47,8	984	593	60,3	919	514	55,9	910	534	58,7	861	423	49,1	762	460	60,4		
	1239	586	47,3	1139	748	65,7	966	706	73,1	875	683	78,1	780	563	72,2	774	636	82,2		
	828	429	51,8	714	322	45,1	661	352	53,3	683	339	49,6	591	287	48,6	501	286	57,1		
	539	299	55,5	461	273	59,2	420	312	74,3	374	266	71,1	378	289	76,5	321	317	98,8		
	1026	562	54,8	949	580	61,1	812	529	65,1	835	513	61,4	836	517	61,8	774	599	70,9		
	1136	680	59,9	1049	660	62,9	922	596	64,6	847	533	62,9	824	430	52,2	770	494	64,2		
	866	679	78,4	821	651	79,3	791	634	80,2	696	591	84,9	712	468	65,7	587	523	89,1		
	1577	1007	63,9	1558	1002	64,3	1438	982	68,3	1194	986	82,6	1258	898	71,4	1208	933	77,2		
	1138	842	74,0	1208	670	55,5	1184	791	66,8	1135	761	67,0	1119	668	59,7	924	694	75,1		
Berlin-W.	12317	6737	54,7	11499	6856	59,4	10445	6793	65,0	9841	6575	66,8	9922	6205	62,5	9132	6274	68,7		

Abb. 1: Impfungen der präpubertären Mädchen durch die Gesundheitsämter in Berlin-W. in den Jahren 1978-1983 im Verhältnis zu der Geburtenstärke der entsprechenden Jahrgänge 1967-1972

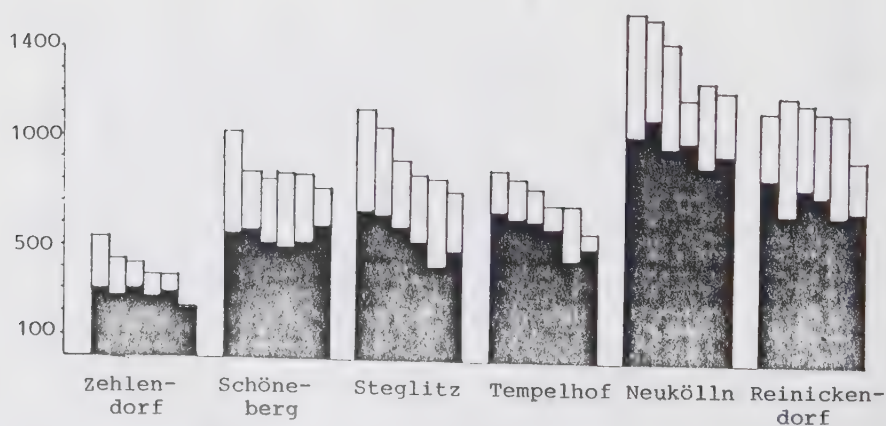
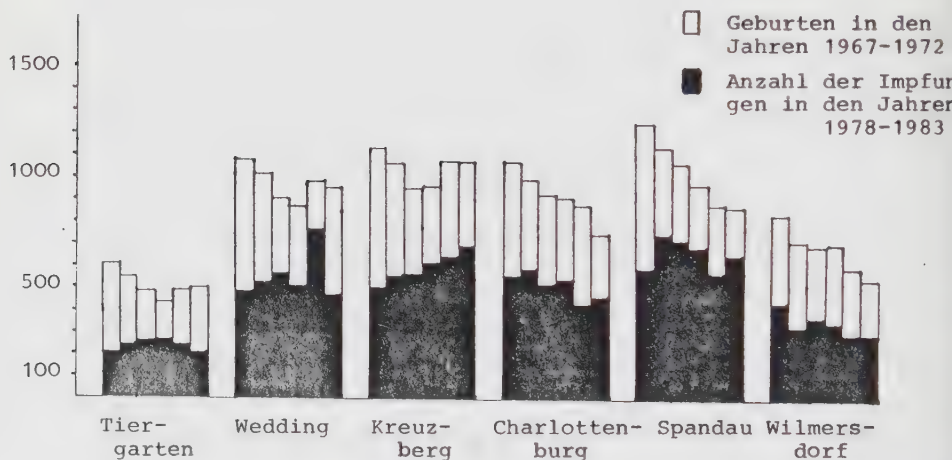
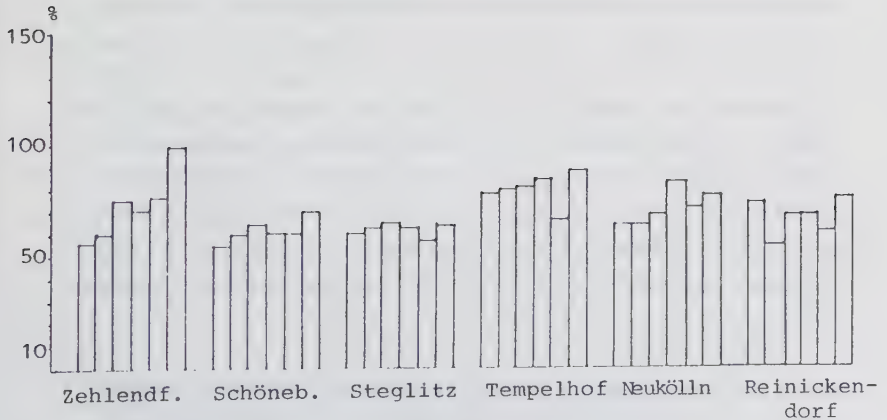
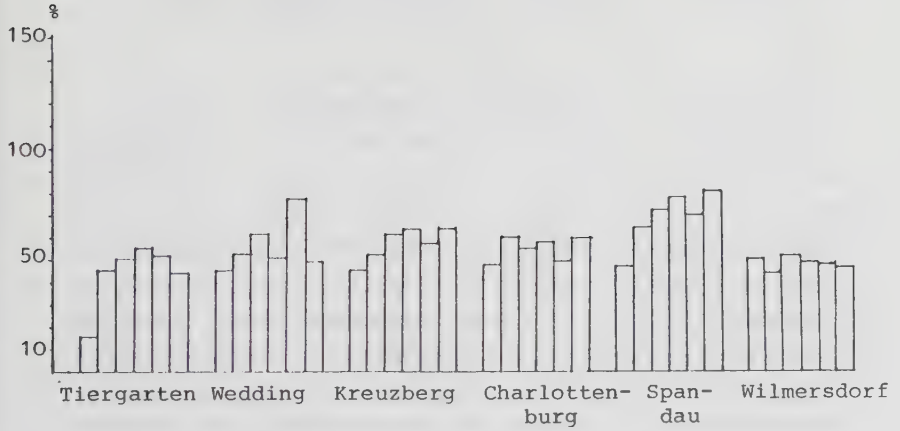


Abb. 2: Impfungen der präpubertären Mädchen aus den Geburtsjahren 1967-1972 in den Jahren 1978-1983 durch die Berliner Gesundheitsämter (in %)



Tab. 2:

Durchschnittliche Geburts- zahlen von 1967 - 1972		Durchschnittliche Impfungen von 1978 - 1983	
Neukölln	1372	Tempelhof	79,6 %
Reinickendorf	1118	Zehlendorf	72,6 %
Kreuzberg	1041	Neukölln	71,3 %
Wedding	972	Spandau	69,8 %
Spandau	962	Reinickendorf	66,4 %
Charlottenburg	935	Schöneberg	62,5 %
Steglitz	925	Steglitz	61,1 %
Schöneberg	872	Kreuzberg	57,8 %
Tempelhof	746	Wedding	56,4 %
Wilmerdorf	663	Charlottenburg	55,4 %
Tiergarten	505	Wilmerdorf	50,9 %
Zehlendorf	416	Tiergarten	44,4 %

Eine Ausnahme stellt Zehlendorf mit der niedrigsten durchschnittlichen Geburtszahl in den Jahren 1967 - 1972 von 416 Geburten und einer hohen Durchimpfungsrate von 72,6 % dar.

Bemerkenswerter ist bei diesen Zahlen jedoch die sehr unterschiedliche Impfkaktivität der einzelnen Gesundheitsämter. So wurden in den Jahren von 1978 - 1983 in Tempelhof durchschnittlich 79,6 % der 11- bis 13jährigen Mädchen geimpft. Währenddessen wurden in Tiergarten in dem gleichen Zeitraum nur 44,4 % der Mädchen der entsprechenden Altersgruppe geimpft (s. Tabelle 2).

Die o.a. Daten beziehen sich ausschließlich auf Rötelnimpfungen, die durch die Gesundheitsämter durchgeführt wurden. Hinsichtlich der geringen Anzahl von durchgeführten Rötelnimpfungen durch die Landesimpfanstalt s. Tab. 3.

Tab. 3: Rötelnimpfungen durch die Landesimpfanstalt
in den Jahren 1978 - 1982

1978:	1 Person
1979:	27 Personen
1980:	27 Personen
1981:	138 Personen
1982:	188 Personen

Über die Anzahl der Rötelnimpfungen, die durch niedergelassene Ärzte in der Praxis durchgeführt wurden, existieren leider keine Angaben. Es kann nur indirekt durch die Anzahl der abgegebenen Impfdosen durch die pharmazeutische Industrie auf die Impfaktivität der niedergelassenen Ärzteschaft rückgeschlossen werden. Für 1983 wurden von drei verschiedenen pharmazeutischen Firmen¹⁾ insgesamt 8880 Impfdosen ausgegeben. 6274 Impfungen wurden durch die Gesundheitsämter West-Berlins durchgeführt. Von den verbleibenden 2606 Impfdosen (= 29,3 % der insgesamt ausgegebenen Impfdosen) kann angenommen werden, daß sie wenigstens z.T. durch niedergelassene Ärzte verimpft wurden. Die wirkliche Anzahl von Rötelnimpfungen, die in der freien Praxis erfolgt sind, dürfte wesentlich geringer sein, da sicher nicht alle Impfdosen auch wirklich zur Anwendung kamen.

1) Mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Wellcome GmbH, Röhm Pharma GmbH und der Behringwerke AG.

4. PROBLEME DER RÖTELN-IMPfung

4.1. Serokonversion und Antikörperpersistenz

Im Vordergrund aller prophylaktischen Maßnahmen zur Verhütung der Röteln-Embryopathie steht die aktive Impfung. Die durch Auseinandersetzung mit dem Impfvirus erzeugten Antikörper sollen bei einer späteren Schwangerschaft der geimpften Frau den Fetus bzw. Embryo vor einer Infektion schützen. Wie bei allen anderen aktiven Impfungen gibt es aber auch bei der Röteln-Impfung eine Quote von (primären) Impfversagern, d.h. von seronegativen Personen, die auf die Impfung nicht mit einer Bildung von Antikörpern reagieren. Der Prozentsatz der Impflinge, die nicht serokonvertiert haben, ist einer der wichtigsten Punkte, der über die Effektivität einer Reihenimpfung entscheidet. Dies um so mehr, als bei der Rötelnimpfung in den meisten Fällen die Serokonversion nach Impfung nicht überprüft wird. Gleichzeitig muß durch die Impfung gewährleistet sein, daß die erzeugten Antikörper auch über einen möglichst langen Zeitraum, bei der Rötelnimpfung auf jeden Fall während des gebärfähigen Alters, bestehen bleiben. Impflinge, die ihre Antikörper nach einer Zeit verlieren, werden als sekundäre Impfversager bezeichnet. Die Rate der Serokonversion und der Antikörperpersistenz werden durch den verwendeten Impfstamm bestimmt. Zur Anwendung kamen in der BRD bisher zu 47 % der Cendehill-Impfstamm (Züchtung des Impfvirus auf Kaninchenniere), zu 31 % der HPV_{77DE5}-Impfstamm (Züchtung auf Entenembryo) und seit 1980 vermehrt der WIRA 27/3-Impfstamm zu bisher 22 % (Züchtung auf humaner Fibroblastenkultur). (20-24).

In den USA wurden bis vor 5 Jahren der Cendehill und der HPV_{77DE5}-Impfstamm verwendet. Seit 1979 ist als einziger

Impfstamm der WIRA 27/3 lizenziert. Der HPV_{77DK₁₂}-Impfstamm fand in den USA wenig Verwendung und wurde 1973 wegen schwererer Nebenwirkungen vom Markt gezogen. In England wird z.Zt. der WIRA 27/3, aber auch noch der Cendehill-Impfstamm verwendet.

Zur Überzeugung, daß der WIRA 27/3-Impfstamm am immunogen potentesten sei, haben verschiedene Studien beigetragen. HORSTMANN konnte zeigen, daß sich bei 342 mit HPV_{77DE₅}-Geimpften bei 29 (= 8,5 %) nach einem Beobachtungszeitraum von 3 - 5 Jahren keine Antikörper mehr im HAH-Test nachweisen ließen (41). Hierbei war auffallend, daß nur Impflinge, die mit niedrigen Titern (1:8, 1:16) serokonvertierten, in 26 % ihre Antikörper verloren. In einer Studie von WILKINS et al kam es bei 9,9 % von 452 mit der HPV_{77DE₅}-Vakzine Geimpften nicht zu einer Serokonversion und zusätzlich waren bei weiteren 2,2 % Antikörper im HAH-Test 6 Monate nach Impfung nicht mehr nachweisbar (62). Allerdings waren 355 der 452 Impflinge unter 15 Monate alt, obwohl der Impfzeitpunkt zumindestens in dieser Studie keinen Einfluß auf die Serokonversionsrate zeigte.

In einer weiteren Studie von BALFOUR waren in 36 % von 159 Kindern nach durchschnittlich 4,7 Jahren keine Antikörper im HAH-Test mehr nachweisbar (3).

RAUH zeigte, daß von 353 mit Cendehill (336 Impflinge) und HPV_{77DE₅} (17 Impflinge) 2 % im HAH-Test nicht serokonvertierten und 4,5 % nach einem Untersuchungszeitraum von 2 - 4 1/2 Jahren keine Antikörper mehr besaßen (54). Ähnliche Ergebnisse zeigen die Untersuchungen von SCHIFF et al. Bei 1258 mit Cendehill (626), bzw. HPV_{77DK₂}-Vakzine (632) Geimpften war die Serokonversionsrate (7 Wochen nach Impfung) mit 99 % zwar sehr hoch, aber nach 7 1/2 Jahren waren bei 8 % der mit Cendehill Geimpf-

ten, jedoch nur bei 0,5 % der mit DK-Vakzine Geimpften keine Antikörper im HAH-Test mehr nachweisbar. Von den ehemals 1258 Impfungen standen nach 7 1/2 Jahren noch 420 (204 hatten den Cendehill-Impfstamm und 216 die DK-Vakzine erhalten) für die serologische Testung zur Verfügung (57).

Entsprechend den genannten Studien schätzt BALFOUR die Impfversagerquote bei Anwendung der HPV_{77DE5}-Vakzine auf 10 - 20 % und bei Anwendung der Cendehill-Vakzine auf 1 - 11 % (3).

Gleichzeitig wird jedoch von BALFOUR eingeräumt, daß bei 14 Impfungen, die 4 Jahre nach Impfung mit der HPV_{77DE5}-Vakzine nur noch niedrige oder fehlende Antikörpertiter im HAH-Test zeigten, bei Wiederimpfung mit der RA 27/3-Vakzine bei keinem eine Virämie nachgewiesen werden konnte und der Antikörper-Titer-Verlauf mehr einer Boosterung als einer Primärantwort auf das Antigen glich (3). Bei diesen Impfungen kann deshalb zumindestens eine Restimmunität angenommen werden.

Als weiteres Argument gegenüber diesen enttäuschenden Zahlen muß die Sensitivität der Testsysteme kritisch beurteilt werden (39). In einer Studie von ZEALLEY waren die Antikörpertiter von 432 Geimpften (248 mit RA 27/3, 184 mit dem Cendehill-Stamm) 6 - 7 Jahre nach Impfung in 23 % (RA 27/3: 21,1 %; Cendehill: 23,4 %) im HAH-Test auf einen Titer von 1:16 oder weniger abgefallen. Eine Überprüfung dieses Ergebnisses mit der single radial haemolysis ergab mit 4,9 % (2,8 % bei RA 27/3-; 7,6 % bei Cendehill-Anwendung) einen wesentlich geringeren Anteil an seronegativen Proben (63). Aber auch bei dieser Studie fällt bei Überprüfung des Antikörperstatus mit einer sensiblen Methode der immer noch hohe Anteil von Impfversagern (7,6 %) bei Impfung mit dem Cendehill-Impfstamm auf.

Demgegenüber stehen eine größere Anzahl von Studien, die sehr überzeugend die Wirksamkeit der gebräuchlichen Vakzinen bestätigen. Nach HERRMANN et al konnten von 5153 noch rötelnempfindlichen Personen 10 Jahre nach der Impfung noch 741 serologisch im HAH-Test überprüft werden. Verwendet wurden der Cendehill-, HPV₇₇DE₅- und der HPV₇₇DK₁₂-Impfstamm zu etwa gleichen Anteilen. Nach einer durchschnittlichen primären Serokonversionsrate von über 98 % konnten nach 10 Jahren noch bei mehr als 97 % der Impflinge Antikörper nachgewiesen werden. Die höchste Quote von Impfversagern war bei den HPV₇₇DE₅-Impflingen mit weniger als 5 % nachzuweisen (39).

In einer Studie von GITMANS et al waren die Serokonversionsraten nach HPV₇₇DE₅- s.c. bzw. RA 27/3-Gabe s.c. und i.n. mit 98,2 % bzw. 100 % sehr hoch. Bei Überprüfung nach 4 und nach 8 Jahren waren alle prävakzinal seronegativen Impflinge seropositiv geblieben. In 13 % nach Impfung mit der HPV₇₇DE₅-Vakzine und zu 2,6 % nach Impfung mit der RA 27/3-Vakzine wurden HAH-Titer im schwach positiven Bereich von 1:16 festgestellt (30). Nach PETERSEN waren von 158 mit HPV₇₇DE₅-Geimpften nur bei zwei Impflingen nach 4 Jahren der Titer im HAH-Test auf 1:8 abgefallen (51). ZIPPEL konnte eine Serokonversionsrate von 99,6 % bei Verwendung des RA 27/3-Stammes bei 1331 Schülerinnen feststellen (64). Auch BALFOUR wies eine 99,7 %ige Serokonversionsrate bei 286 empfänglichen Kindern bei Verwendung des RA 27/3-Impfstammes nach (2).

HILLARY konnte 10 Jahre nach Impfung mit dem RA 27/3-Impfstamm bei einer kleinen Anzahl von Probanden noch hämagglutinierende und neutralisierende Antikörper nachweisen (40).

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, daß bei adäquater Technik der Anwendung und Lagerung des Impfstof-

festes Serokonversionsraten von über 95 % und Antikörperpersistenz von über 10 Jahren erzielt werden kann. Unsicherheit bleibt über die Effektivität des Impfstammes HPV_{77DE₅} bestehen. BALFOUR plädiert für eine Revakzination aller mit HPV_{77DE₅}- oder Cendehill-Geimpften, bei denen es zu einem kritischen Titerabfall gekommen ist (3). Die Möglichkeit einer Boosterung mit dem Impfstamm RA 27/3 wird jedoch sehr unterschiedlich beurteilt (3, 6, 10, 20, 23, 36).

Nach BALFOUR waren bei 122 prävakzinal immunen Impflingen bei 23 % ein vierfach oder höherer Titeranstieg mit dem RA 27/3-Impfstamm zu erzielen. Dabei kam es bei der Hälfte der Impflinge mit prävakzinal niedrigen Titern (1:8 - 1:32) zu einer signifikanten Boosterung (2).

GITMANS et al hingegen konnten bei 131 prävakzinal Seropositiven nur bei 6,1 % einen Boostereffekt mit dem RA 27/3-Impfstamm s.c. erzielen, der jedoch auch nur vorübergehend war (30). Eine Revakzination mit dem Impfstamm RA 27/3 kann deshalb z.Zt. nicht einheitlich empfohlen werden.

Das Problem bei denjenigen Geimpften, die postvakzinal mit ihrem Antikörpertiter unter 1:32 im HAH-Test liegen, nach ENDERS 16 - 24 % der gesamten Impflinge in der BRD (24), und damit unter dem minimalen Schutzwert, bei dem in der BRD Immunität gegenüber einer Rötelninfektion angenommen wird, läßt sich z.Zt. nicht mit letzter Sicherheit lösen. In der BRD wird davon ausgegangen, daß derartig niedrige Titer zu überprüfen sind. Läßt sich hierbei das Ergebnis der Erstuntersuchung reproduzieren, so wird nach dem derzeitigen Kenntnisstand davon ausgegangen, daß Immunität gegenüber dem Rötelnvirus besteht. Es bleibt zu hoffen, daß mit der Anwendung des allgemein als am immunogen potentesten angesehenen Impfstammes - dem Stamm RA 27/3 - höhere Serokonversionsraten und längere Antikörperpersistenz bei den Rötelnreihenimpfungen erzielt werden.

4.2. Akzidentelle Röteln-Impfung während der Schwangerschaft

Bei der Impfung von Frauen im gebärfähigen Alter, aber auch bei der Impfung präpubertärer Mädchen, kann es zu einer versehentlichen Gabe von Impfstoff während einer bis dahin noch unbekannten Schwangerschaft kommen. Da es keine Methode gibt, die nachweisen könnte, daß die Attenuierung des Impfvirus auch zum Verschwinden der Teratogenität geführt hat, muß davon ausgegangen werden, daß auch durch das Impfvirus Röteln-Embryopathien induziert werden können. Es besteht heute auch kein Zweifel mehr daran, daß es bei akzidenteller Impfung während der Schwangerschaft zu einer Infektion der Placenta, aber auch des Feten kommen kann. In den USA führt das Center of Disease Control, Atlanta, eine Liste von Frauen, die die Rötelnvakzine drei Monate vor oder nach dem Eintritt der Schwangerschaft erhalten hatten (53). Die bisher vorliegenden Daten beziehen sich auf den Zeitraum von 1969 bis Dezember 1980 und erfassen bisher 633 Frauen. 364 Frauen trugen ihre Schwangerschaft aus, ohne daß bei den Säuglingen erkennbare Mißbildungen auftraten, die im Zusammenhang mit dem Vakzinevirus stehen könnten. 112 der Lebendgeburten wurden von empfänglichen, 32 von immunen und 220 von Müttern mit unbekanntem Immunstatus geboren. Von den insgesamt 633 Frauen hatten 538 die Cendehill- oder HPV₇₇DE₅-Vakzine erhalten, 92 die RA 27/3-Vakzine. Unter den 290 Müttern, die ihre Schwangerschaft austrugen und die die Cendehill- oder HPV₇₇DE₅-Vakzine erhalten hatten, waren 8 Mütter, deren Säuglinge serologische Zeichen einer Infektion zeigten, ohne daß es zu einer klinischen Symptomatik kam. Bei den drei Säuglingen, die von nachweislich empfänglichen Müttern geboren worden waren, konnte einmal ein rötelnspezifischer IgM-Titer im Nabelschnurblut nachgewiesen werden. Bei dem zweiten Säugling war der HAH-Titer zwei Jahre lang anhaltend erhöht.

Bei dem dritten Säugling konnte bei der Geburt ein Röteln-Impfvirus aus der Rachen- und Urinkultur gezüchtet werden. 5 weitere Säuglinge von Müttern mit unbekanntem Immunstatus zeigten abnorme IgM-Titer im Nabelschnurblut und anhaltend erhöhte HAH-Titer (53).

Von den 71 Frauen (darunter nur 17 rötelnempfindliche), die die RA 27/3-Vakzine erhalten hatten, zeigte keines der Säuglinge Zeichen einer kongenitalen Infektion. Keines der untersuchten Seren bot einen serologischen Hinweis auf eine Rötelninfektion. Die Kultur von embryonalem bzw. fetalem Gewebe bei Abort oder Totgeburt ergab bei Cendehill- oder HPV₇₇DE₅-Impfung in 17 von 85 Fällen (= 20 %) einen positiven Befund. Hierbei konnte u.a. in je einem Isolat der Niere, des Knochenmarks und des fetalen Auges das Rötelnvirus nachgewiesen werden.

Letzterer von FLEET berichteter Fall (48) errang große Publizität, da die histologischen Veränderungen in dem fetalen Auge denen vergleichbar waren, die bei einer Röteln-Embryopathie nachgewiesen werden können und daraus geschlossen wurde, daß das Rötelnimpfvirus in der Lage ist, einen congenitalen Katarakt hervorzurufen.

Unsicherheit bleibt noch hinsichtlich der RA 27/3-Vakzine bestehen. Da das immunogene Potential im Vergleich zu den anderen Impfstoffen offensichtlich größer ist und der zu erzielende Impfschutz mehr dem nach einer Wildvirusinfektion gleicht, wurde befürchtet, daß das teratogene Potential der RA 27/3 größer ist als das der anderen Impfstoffe. Dazu trägt bei, daß sich 80 % der bisher verfügbaren Daten auf die Cendehill- oder HPV₇₇DE₅-Vakzine beziehen und nur 20 % auf den RA 27/3-Impfstamm. Bisher sind nur 2 Fälle nach Impfung mit der RA 27/3-Vakzine bekannt, bei denen es einmal zum Nachweis des Rötelnvirus durch indirekte Immunfluoreszenz in der Placenta (8) und einmal zum Nachweis des Rötelnvirus in embryonalem Gewebe gekommen war (5).

Aufgrund der vorliegenden Daten wird deshalb vermutet, daß das teratogene Potential der RA 27/3-Vakzine nicht größer ist als das der anderen Impfstoffe. Weitere Untersuchungen werden diese Vermutung erhärten müssen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bisher keine Mißbildungen bei 364 Lebendgeburten bei versehentlicher Rötelnimpfung während der Schwangerschaft beobachtet werden konnten. Das bisher angenommene maximale Risiko einer Infektion des Feten oder Embryos bei akzidenteller Rötelnimpfung während der Schwangerschaft von 5 - 10 % (38, 48) reduziert sich nach den vorliegenden Zahlen von PREBLUD et al (53) auf 3,3 %. Es ist damit gegenüber dem Risiko von 2,6 %, daß es bei jeder Schwangerschaft zu einer Mißbildung des Kindes kommen kann, nicht wesentlich erhöht. Aus den schon angeführten Erwägungen, daß das Impfvirus jedoch prinzipiell in der Lage ist, eine Schädigung des Embryos oder Fetus herbeizuführen, muß weiterhin eine Konzeption 2 Monate vor bzw. 3 Monate nach einer Rötelnimpfung vermieden werden.

"Die Rötelnimpfung während der Schwangerschaft sollte aber kein Grund sein, routinemäßig zum Schwangerschaftsabbruch zu raten" (Immunization Practices Advisory Committee-ACIP).

4.3. Passive Prophylaxe bei Rötelnkontakt in der Schwangerschaft

Ist eine aktive Immunisierung praeconceptionell nicht durchgeführt worden, so besteht bei Rötelnkontakt in der Schwangerschaft noch die Möglichkeit einer passiven Prophylaxe. Nach PECKHAM ist die Gefahr einer Schädigung des Embryos bei subklinischem Verlauf der Röteln bei einer Schwangeren deutlich geringer als bei Schwangeren, bei denen die Rötelnkrankung zu einer klinischen Symptomatik geführt hat (50). In einer experimentellen Studie konnte PETERSEN zeigen (52), daß bei freiwilligen Probanden, denen intranasal ein Rötelnwildvirus appliziert worden war, nach Gammaglobulingabe die Angehrate der Rötelninfektion nicht signifikant gesenkt werden konnte. Jedoch kam es bei keinem der Probanden nach Gammaglobulingabe zu einer klinischen Rötelnsymptomatik. Hieraus wäre zu folgern, daß bei Rötelnkontakt einer Schwangeren die Gabe eines an Rötelnantikörpern hochtitrigen Gammaglobulin-Präparates, die Rötelnkrankung der Schwangeren in die klinische Inapparenz verschoben wird und sich damit die Gefahr einer Schädigung des Embryos vermindert. Die Immunglobulingabe muß innerhalb der ersten 24 - 48 Stunden nach Expositionsbeginn erfolgen. Nach 5 Tagen ist mit einer Wirkung kaum noch zu rechnen (52). Eine Antikörperkontrolle vor und bis 8 Wochen nach der Immunglobulingabe ist unbedingt erforderlich. Kommt es trotzdem zu einer Antikörperentwicklung, ist je nach errechnetem Infektionszeitpunkt die Interruptio indiziert. Da jedoch bei Kontakt im 1. und 2. Schwangerschaftsmonat und nachfolgenden Röteln trotz Gammaglobulingabe die Interruptio diskutiert werden muß, sollte die Gabe von Gammaglobulinen auf Schwangere mit Rötelnkontakt in mens 3 und 4 und auf Sonderfälle beschränkt bleiben (12, 21).

4.4. Reinfektion

Die Reinfektion natürlich immuner und geimpfter Personen stellt ein weiteres z.Zt. nicht vollständig geklärtes Problem dar. Die Häufigkeit einer Reinfektion von natürlich Immunen wird auf 1 - 10 % geschätzt (10, 51). Bei geimpften Personen, abhängig vom Impfstamm, wird die Reinfektionsrate auf 14 - 18,5 % bei Immunisierung durch den Impfstamm RA 27/3 und auf 40 - 88 - 100 % bei Immunisierung durch den HPV_{77DE5}- oder Cendehill-Impfstamm geschätzt (10, 51). Nach GITMANS et al liegen die Reinfektionsraten in Studien mit gut kontrollierter Antikörperbestimmung nach Impfung mit dem Cendehill-Impfstoff zwischen 1, 2 und 15 %, für HPV_{77DE5}-Vakzine zwischen 4 - 6 % und für den RA 27/3-Impfstoff s.c. und i.n. bisher zwischen 0 und 2,5 % (30).

Reinfektionen verlaufen im allgemeinen asymptomatisch, führen zu einer Boosterung, d.h. einem Anstieg der IgG-Antikörper, im allgemeinen ohne Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern. Die pharyngeale Virusreplikation ist bei Reinfektion blockiert oder zumindestens vermindert (15, 23, 51): Nach HARCOURT et al konnten jedoch in einer experimentellen Studie nach intranasaler Applikation eines hochtitrigen RA 27/3-Virus-Präparates bei 6 von 29 Personen mit Vakzine induzierter Immunität rötelnspezifische IgM-Antikörper nachgewiesen werden (37). Derartige Reinfektionen, die mit IgM-Antikörperbildung einhergehen, müssen bei Unkenntnis eines früheren Impferfolges den Verdacht auf eine frische Infektion hervorrufen und in der Schwangerschaft gegebenenfalls eine Interruptio indiziert erscheinen lassen.

Die Gefahr einer Infektion des Embryos durch Reinfektion der Mutter wird allgemein als äußerst gering eingeschätzt. Die Schädigung des Embryos setzt voraus, daß es bei der Mutter bei Reinfektion zu einer Virämie kommt. Nachdem

bis vor kurzem angenommen wurde, daß dies nicht möglich ist, sind einige Fälle beschrieben worden, bei denen es bei Reinfektion zu einer nachweisbaren Virämie kam (4, 7, 49). Weiterhin sind von CHANG 7 Fälle von Reinfektionen aus der Literatur zusammengestellt worden, bei denen es in einem Drittel zu einer symptomatischen Erkrankung der Mutter kam und in 3 von 7 Beobachtungen zu einer intrauterinen Infektion (10). Bei einem dieser 7 Fälle kam es, wie EILARD berichtet, nach Reinfektion der Mutter zu der Geburt eines Säuglings mit multiplen kongenitalen Defekten (Megalocornea, Defekte der vorderen Augenkammer, mißgebildeten Ohren, persistierendem Ductus arteriosus und Aortenisthmusstenose) (26).

Nach BOUÉ, der über 3 Fälle von Reinfektionen schwangerer Frauen berichten konnte, bei denen es zu keiner Schädigung des Embryos kam, ist der Embryo bei Reinfektion der Mutter nicht in Gefahr, wenn im mütterlichen Blut nur ein Anstieg der IgG-Antikörper und keine IgM-Antikörper nachgewiesen werden können (34, 9). Unumstritten bleibt, daß bei Reinfektion die serologischen Tests äußerst sorgfältig und in verschiedenen Testarten, insbesondere zuzüglich des Testes auf neutralisierende Antikörper durchzuführen sind (26). Neutralisierende Antikörper werden in der Literatur (30, 34, 41) als diejenigen Antikörper angegeben, die den größten protektiven Effekt gegenüber einer Rötelninfektion bieten.

Bei der z.Zt. noch bestehenden Unsicherheit über die Gefahr der Frucht bei Reinfektion einer Schwangeren, ist die Forderung von ENDERS zu unterstützen, daß nach Impfung im gebärfähigen Alter der Impferfolg überprüft werden muß und der Antikörperstatus vor Beginn einer erneuten Schwangerschaft zu überprüfen ist (24).

4.5. Serologische Diagnostik

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl ausgezeichneter serologischer Testarten zur Diagnostik der Röteln entwickelt. Bei Reihenuntersuchungen hat sich in der BRD weitestgehend der Hämagglutinationshemmungstest durchgesetzt. Ein Hauptproblem bei diesem Test besteht in der Entfernung nichtspezifischer serumagglutinierender Inhibitoren aus den Patientenseren, ohne dabei eine Reduktion der spezifischen Antikörper zu verursachen. Ein weiteres Problem ist die Empfindlichkeit des HAH-Testes, die abhängig von den verwendeten Reagenzien ist und in den meisten Fällen verhindert, daß Ergebnisse aus verschiedenen Laboratorien vergleichbar sind. Eine Standardisierung des HAH-Testes wäre deshalb dringend erforderlich. Niedrige Titer im HAH-Test (1:16, 1:8), die nach ENDERS in 16 - 24 % in der BRD nach Impfung vorkommen (24), lassen nicht mit letzter Sicherheit die Aussage zu, daß Immunität besteht. In derartigen Fällen sind zusätzliche Tests, nach ENDERS der Hämolyse-in-Gel-Test oder der Elisa-IgG, durchzuführen (22). Die Kosten für die letzteren beiden Testarten als Ersatz für den HAH-Test werden bisher von den Krankenkassen nicht übernommen (22). Eine Wiederholung eines HAH-Testes mit dem Ergebnis eines niedrigen Titters, wie die Kassenärztliche Bundesvereinigung vorschlägt, erscheint nicht als sinnvoll (43).

Aus den oben erwähnten Gründen wurde in Skandinavien und England auch der HAH-Test durch den Hämolyse-in-Gel-Test Elisa-IgG oder die "single radial haemolysis" ersetzt (6, 11, 30).

Nach GITMANS et al ist jedoch der in England gebräuchliche HAH-Test unempfindlicher als zumindestens der in Stuttgart verwendete HAH-Test. Bei einer Impfstudie an 292 präpuber-

tären Schülerinnen ergaben nach GITMANS et al die HAH-Antikörperbefunde im negativen, niederen und höheren Titerbereich eine perfekte Übereinstimmung mit dem Neutralisationstest (30).

Neben dem HAH-Test kommt in der Praxis der spezifischen IgM-Antikörperbestimmung die größte Bedeutung zu.

Die Grenzen der serologischen Diagnostik spiegeln sich in den Ergebnissen von ENDERS wider, die bei 989 Rötelnverdachtsfällen in 65 % frische Röteln diagnostizieren konnte. In 19 % konnte eine kürzliche Rötelninfektion ausgeschlossen werden, in 16 % war jedoch eine eindeutige Diagnose nicht möglich (22).

Die Schwierigkeit bei der Antikörperbestimmung in der Mutterschaftsvorsorge im 1. Trimenon besteht darin, daß aus einer Titeruntersuchung nicht geschlossen werden kann, ob es sich um eine stabile oder in Bewegung befindliche Antikörperlage handelt. Optimal wäre eine gleichzeitige IgM-Bestimmung, die aus Kostengründen jedoch nur schwer durchsetzbar wäre. Zusätzliche Angaben des einsendenden Arztes an das Labor, ob Rötelnkontakt oder rötelnverdächtige Symptome bei der untersuchten Schwangeren bestanden, stellen eine wesentliche Hilfe für das Labor zur Klärung der Antikörperlage dar. Nach ENDERS wird in den meisten Fällen vom Arzt nicht danach gefragt. Bei 392 serologisch gesicherten Röteln-Embryopathien, die in Stuttgart von 1968 - 1981 untersucht wurden, wurde retrospektiv die Schwangerschaftsanamnese der Mutter erfragt. 76 - 84 % der Frauen hatten rötelnverdächtige Symptome und in 14 - 22 % war ein Rötelnkontakt erinnerlich, ohne daß es jedoch zu Symptomen kam. Nur 2 - 3 % der Mütter konnten sich an keinen Kontakt erinnern (22). Wenn auch die Schwangerschaftsanamnesen retrospektiv erhoben wurden, so zeigen diese Zahlen doch

sehr deutlich, welchen wichtigen Stellenwert die Angaben des einsendenden Arztes über einen eventuell stattgefundenen Rötelnkontakt haben. Gleichzeitig verdeutlichen sie aber auch, wie wichtig eine verstärkte Information der Bevölkerung über die Gefährlichkeit der Röteln in der Schwangerschaft ist.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ergibt sich aus der o.a. Untersuchung von ENDERS aus der Tatsache, daß bei 30 % der Mütter die Rötelninfektion nach der ersten Vorsorgeuntersuchung stattfand, bei der die Rötelnantikörperbestimmung negativ ausfiel. Von ENDERS wurde deshalb die Forderung aufgestellt, daß bei seronegativen Frauen bis spätestens zur 21. Schwangerschaftswoche dringend eine Kontrolle zu empfehlen ist (22). Eine derartig späte Kontrolle beinhaltet jedoch bei eventuell notwendig werdender Interruptio ein erhöhtes Risiko für die Mutter durch die Operation und kann wegen der noch stärkeren psychischen Belastung der Mutter nicht vertreten werden. In einer neueren Arbeit von ENDERS (23) wird deshalb offensichtlich angesichts dieser Problematik die Empfehlung zur Kontrolluntersuchung auch auf die 18. Schwangerschaftswoche vorverlegt.

4.6. Effektivität der Rötelnimpfprogramme

Welcher Erfolg ließ sich nun durch den massiven Einsatz des Rötelnimpfstoffes bei der Verhütung der Röteln-Embryopathie erzielen?

In den USA kamen bis 1980 mehr als 100 Millionen Impfdosen zur Anwendung (45). In der BRD die vergleichsweise nur geringe Menge von 3,3 Millionen Impfdosen in dem Zeitraum von 1969 - Mai 1983. Davon wurden 2.221.429 Dosen für die präpubertäre Impfung, 830.028 Dosen für die postpubertäre und 230.952 Dosen für die Kleinkinderimpfung angewendet (24).

Das Ziel der Verhütung einer Rötelninfektion in der frühen Schwangerschaft und damit der Verhinderung der Röteln-Embryopathie korreliert mit der Rate der noch rötelnempfänglichen Frauen im gebärfähigen Alter. Nach dem Committee of Infectious Diseases waren in den USA vor Lizensierung des Rötelnimpfstoffes 1969 noch ca. 15 % der Frauen im gebärfähigen Alter empfänglich für Röteln. Bei einer Immunisierung von zwei Drittel aller 1 - 12 Jahre alten Kinder, wie sie in den USA erreicht werden konnte, ist die epidemische Natur der Röteln unterbrochen, und Frauen im gebärfähigen Alter sind nach Meinung des Committee of Infectious Diseases noch ebenso oder sogar in noch höherem Prozentsatz für Röteln empfänglich als vor 1969 (12). Im Gegensatz zu der Ära vor Einführung des Rötelnimpfstoffes erkrankten in den USA in den letzten Jahren überwiegend Jugendliche und junge Erwachsene an Röteln. 1977 waren 70 % der an Röteln erkrankten Personen 15 Jahre und älter (12, 54). In den letzten Jahren sind zwar Rötelnepidemien größeren Ausmaßes nicht mehr beobachtet worden, die Zahl der gemeldeten Rötelnfälle fiel aber von 55.000 (1969) nur auf etwas weniger als die Hälfte (1977: 20.000 gemeldete Rötelnfälle) (25).

Die Zahl der gemeldeten Röteln-Embryopathien sank von 1970 mit einem Gipfel von 90 Fällen bis 1977 auf 18 Fälle. Das Center of Disease Control (Atlanta) beklagte jedoch 1976, daß allein sechs US-Staaten keine diesbezüglichen Zahlen vorgelegt hatten (25). Es kann angenommen werden, daß die wirkliche Zahl von Röteln-Embryopathien in den USA wesentlich höher liegt.

In England, mit einer Bevölkerung von nur 55 Millionen, werden pro Jahr in interepidemischen Zeiten ca. 200 Röteln-Embryopathiefälle dem nationalen kongenitalen Rötelnüberwachungsprogramm gemeldet (21). Nach BANATVALA hat in England die Strategie der Impfung präpubertärer Schulmädchen aufgrund der geringen Impfbeteiligung nicht zu einer wesentlichen Reduktion der Röteln-Embryopathiefälle geführt (6, 44).

Die Impfbeteiligung zeigt jedoch in den letzten Jahren eine steigende Tendenz auf 84 - 90 % (6, 24, 29, 55) und die Rate der seronegativen Frauen scheint auf 6 - 8 % zu sinken (6, 11, 24, 35, 36). Die vollständige Wirkung des Impfprogrammes wird sich jedoch wahrscheinlich erst Mitte der 80er Jahre zeigen (32). Die nach der ausgedehnten Rötelnepidemie 1978/79 in England geringere als zu erwartende Anzahl von Röteln-Embryopathien wird auf die gleichzeitig gestiegene Anzahl von Schwangerschaftsunterbrechungen wegen mütterlicher Rötelnerkrankung zurückgeführt (6, 22).

In der BRD, mit einer der in England angewendeten vergleichbaren Impfstrategie, ist die Situation weniger erfreulich. Entsprechend einem Durchimpfungsgrad der 12- bis 13jährigen Mädchen von 62 - 77 % eines Jahrganges von 1977 - 1982, ist die Seronegativrate mit 10,5 - 11,5 % von 1968 (vor der Impfpflicht!) bis 1981 gleichgeblieben. Eine Ausnahme stellt das Jahr 1982 dar, mit einem Prozentsatz von 8,6 %,

was jedoch auf die epidemische Rötelnhäufung zu diesem Zeitpunkt, die in allen Bundesländern beobachtet werden konnte, zurückgeführt wird (24). Die Zahl der Röteln-Embryopathien scheint offensichtlich rückläufig. Allerdings besteht ein großer Nachteil in der BRD darin, daß keine nationale Registrierstelle existiert, welche die Fälle von Röteln in der Schwangerschaft zentral erfaßt. Somit bleibt bei den Schätzungen über die Anzahl der Röteln-Embryopathien ein erheblicher Unsicherheitsfaktor bestehen. Die Meldepflicht für Röteln-Embryopathien wurde auch erst 1980 eingeführt. Der erwähnte Rückgang der Röteln-Embryopathien in der BRD wird - wie in England - nicht auf das Impfprogramm zurückgeführt, sondern auf die verbesserte Labordiagnostik und die Schwangerschaftsunterbrechungen (24, 30). Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die insgesamt enttäuschenden Zahlen nicht auf einen qualitativ schlechten Impfstoff, sondern vor allem auf die schlechte Akzeptanz durch die Bevölkerung zurückzuführen sind.

Die bisher erzielten Resultate bei den Bemühungen um eine Verhütung der Röteln-Embryopathie sind als noch nicht ausreichend zu betrachten und haben demgemäß zu einigen Veränderungen in den Impfstrategien geführt. So wird in den USA seit 1978 die Impfung von Jugendlichen - zusätzlich zur Kleinkinderimpfung - empfohlen und insbesondere auf die Durchimpfung von Frauen im gebärfähigen Alter geachtet (12, 24). Letztere Maßnahme findet auch in England und in der BRD in den letzten Jahren vermehrt Berücksichtigung. Nach BANATVALA stieg die Anzahl der nichtschwangeren Frauen im gebärfähigen Alter, die vor der Impfung serologisch getestet wurden, in den Jahren von 1978 - 1980 um 49 % (6). Auch in der BRD lassen nach ENDERS seit 1980/81 mehr Frauen im gebärfähigen Alter ihre Röteln-Anti-

körpertiter zur Feststellung der Impfnotwendigkeit bestimmen (23). Die Impfrate von Frauen im gebärfähigen Alter liegt jedoch trotzdem derzeit bei nur ca. 1 % (24). Im Vordergrund steht weiterhin die Rötelnreihenimpfung präpubertärer Mädchen, auf deren Intensivierung gedrängt wird.

4.7. Kleinkinderimpfung

Als zusätzliche Impfmaßnahme wird in der BRD seit 1981, in Anlehnung an die amerikanische Impfpolitik, auch die Rötelnimpfung von Knaben und Mädchen im 15. Lebensmonat empfohlen. Dieser Versuch bedeutet, die Infektionsquelle für die schwangeren Mütter abzuriegeln und eine Herdimmunität zu schaffen.

Nach Untersuchungen von SATO et al (56) scheint nicht nur, wie schon länger bekannt bei Masern, sondern auch bei Röteln der Zeitpunkt für das Angehen der Impfung von Bedeutung zu sein. Bei 7 von 42 untersuchten Kindern (mittleres Alter in Monaten: $11,9 \pm 0,24$) konnten noch passiv von der Mutter erworbene neutralisierende Antikörper gegen Röteln (GMT: 1:49) nachgewiesen werden. Der Nachweis dieser Titer korrelierte mit einer geringeren Höhe der Antikörper nach Impfung, und eines dieser Kinder zeigte keine Seroconversion.

BALFOUR konnte sehr hohe Impfversagerquoten für Kinder bei Impfung im Alter von 13 Monaten oder jünger mit 35 % (60 von 172 Impflingen) feststellen, verglichen mit 21 % (27 von 131 Impflingen) für diejenigen Kinder, die im Alter von 14 Monaten oder älter geimpft wurden (3). Deshalb wird empfohlen, die Röteln-Impfung auf ein Lebensalter von

15 Monaten zu verschieben und sie dann gleichzeitig mit der Masern-Mumps-Impfung durchzuführen (44).

Das mögliche teratogene Potential des Impfvirus und das Wissen, daß Impflinge das Impfvirus aus dem Rachen ausscheiden, hat zu Befürchtungen Anlaß gegeben, daß z.B. geimpfte Kleinkinder das Impfvirus auf ihre erneut schwanger gewordenen und ggf. noch rötelnempfindlichen Mütter übertragen könnten. Ein Nachweis für die Übertragbarkeit des Impfvirus konnte jedoch, von Einzelberichten abgesehen (51), nicht erbracht werden (44, 59).

Die zusätzliche Impfung aller Kleinkinder stößt in der BRD nicht auf einhellige Zustimmung (25, 31). Es wird angeführt, daß die Dauer des Impfschutzes noch weitgehend unbekannt ist und deshalb der Zeitpunkt der Impfung so weit wie möglich an das gebärfähige Alter herangeführt werden sollte, um ggf. notwendig werdende Nachimpfungen zu vermeiden. Für die Knaben selber ist der Schutz der Impfung nicht unbedingt erforderlich, so daß die Motivation zur Impfung gering bleibt.

Bei der jetzigen Impfbeteiligung in der BRD von 17 % (24) kann die Kleinkinderimpfung nicht zu einer Veränderung der Rötelnepidemiologie beitragen. Diese geringe Impfbeteiligung dürfte sicherlich mitbedingt sein durch die noch nicht vollständig geklärte Frage der Kostenübernahme bei der Kleinkinderimpfung (1). Ein wesentlicher Beitrag zur Verhütung der Röteln-Embryopathie durch die Kleinkinderimpfung ist erst zu erwarten, wenn über 90 % der 1- bis 2jährigen geimpft werden (22). Dies ist jedoch ohne einen Impfwang, wie in den USA: "no vaccination, no school", nicht vorstellbar (45). Der Wert der Kleinkinderimpfung beschränkt sich z.Zt. somit auf einen Individualschutz schwangerer Frauen bei erneuter Schwangerschaft.

5. DISKUSSION

Die schon erwähnten Zahlen über die Häufigkeit des Auftretens von Röteln-Embryopathien in der BRD würden für West-Berlin bedeuten, daß in interepidemischen Zeiten mit ca. 5 Röteln-Embryopathien/Jahr und bei ausgedehnten Rötelnepidemien mit ca. 20 Röteln-Embryopathien/Jahr zu rechnen ist. Vergleichsweise ist bei einer Rate von 20.000 Lebendgeburten/Jahr (in West-Berlin 1982: 18.662 Lebendgeburten) mit ca. 30 Neugeborenen/Jahr mit Morbus Down zu rechnen (bei einer Incidenz von 1:600-800 in der Allgemeinbevölkerung), mit 1-2 Neugeborenen/Jahr mit Phenylketonurie (bei einer Incidenz von 1:14000) und mit 4-5 Neugeborenen/Jahr mit einer Hypothyreose (bei einer Incidenz von 1:4250). Diese Zahlen unterstreichen nochmals die dringende Notwendigkeit weitergehender Bemühungen zur Verhütung der Röteln-Embryopathie.

Im folgenden soll diskutiert werden, welche Schlußfolgerungen aus den ermittelten Zahlen über die Beteiligung der präpubertären Mädchen an der Rötelschutzimpfung in West-Berlin gezogen werden können und welche Möglichkeiten zur Effizienzerhöhung der bestehenden Rötelnprophylaxe vorgeschlagen werden.

Bei einem Durchimpfungsgrad von 66 % der präpubertären Mädchen in West-Berlin in den Jahren 1980 - 1983 würde entsprechend den Studien von ENDERS, welche einen Durchimpfungsgrad in der BRD von 63 % eines Jahrganges von 1977 - 1982 angibt (24), vergleichsweise in West-Berlin ein durchschnittliches Ergebnis erzielt worden sind. Dies bedeutet aber gleichzeitig, daß die Rate von seronegativen Frauen im gebärfähigen Alter im entsprechenden Zeitraum nicht absinken wird und damit die Gefahr der Röteln-Embryopathie im gleichen Maße unverändert

bestehen bleiben wird. Nach Berechnungen von ENDERS ist erst bei einer Impfbeteiligung der präpubertären Mädchen von 90 %, bei einer gleichzeitigen natürlichen Durchseuchung von 60 - 70 % bis zum 12. - 13. Lebensjahr, mit einem deutlichen Absinken der Seronegativrate für Frauen im gebärfähigen Alter zu rechnen (24). Eine derartig hohe Impfbeteiligung ist anzustreben, und die bisher erzielten Ergebnisse müssen unter diesem Aspekt betrachtet werden. Bedauerlicherweise hat die Anzahl der von den Gesundheitsämtern West-Berlins durchgeführten Impfungen in den Jahren von 1978 - 1983 nicht zugenommen, sondern insgesamt um 6,9 % abgenommen, und der Durchimpfungsgrad wird zumindestens in den letzten Jahren von 1980 - 1983 nur durch das gleichzeitige Absinken der Geburtenstärke der betroffenen Jahrgänge in etwa konstant gehalten.

Kritisch betrachtet werden müssen die sehr unterschiedlichen Impfraten der Gesundheitsämter der einzelnen Bezirke. In 5 Westberliner Bezirken wurden in dem untersuchten Zeitraum z.T. erheblich weniger als 60 % aller 11jährigen Mädchen gegen Röteln geimpft (s. Tab. 2). In anderen Bezirken hingegen wurde jedoch bei bis zu 80 % aller 11jährigen Mädchen die Rötelnimpfung durchgeführt. Am ehesten ließen sich derart gravierende Unterschiede bei den Durchimpfungsraten noch durch die unterschiedliche Sozialstruktur der einzelnen Bezirke erklären. Vorausgesetzt es gäbe eine Korrelation zwischen sozial besser gestellten Familien, höherer Bildung und damit weitergehendem Wissen auch über die Gefährlichkeit von Röteln, müßten die Durchimpfungsraten in Bezirken mit höherer Sozialstruktur auch im oberen Bereich liegen. Dies scheint jedoch nicht der Fall zu sein, da die Durchimpfungsraten z.B. in Charlottenburg und Wilmersdorf mit 55,4 % bzw. 50,9 % weit unter denen von z.B. Tempelhof und Neukölln mit 79,6 % bzw. 71,3 % liegen. Am ehesten scheint der Grad der Durchimpfung in den einzelnen Bezirken noch mit der Anzahl der Geburten zu korre-

lieren. In Bezirken mit hohen Geburtszahlen liegen auch die Durchimpfungsraten zumeist recht hoch. Ob es sich hierbei um einen Vermassungseffekt handelt, bei dem sich noch unentschlossene Eltern durch die hohe Impfaktivität der jeweiligen Gesundheitsämter veranlaßt, doch noch entschließen, ihre Kinder gegen Röteln impfen zu lassen, oder ob in den Bezirken mit niedrigen Durchimpfungsraten vermehrt Impfungen durch niedergelassene Ärzte durchgeführt werden, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Letztendlich müssen jedoch diese erheblichen Unterschiede der Impfaktivität in den einzelnen Bezirken auch zu einer Kritik an der Arbeit der jeweiligen Gesundheitsämter führen.

Bei den Bemühungen um eine Effizienzerhöhung der bestehenden Rötelnprophylaxe wäre ein Erfolg schon zu erzielen durch die Angleichung der unterschiedlichen Impfraten der Gesundheitsämter der einzelnen Bezirke. Anzustreben wäre eine Durchimpfungsrate, wie sie in Tempelhof in den Jahren 1978 - 1983 mit fast 80 % erreicht worden ist. Um eine 90 %ige Impfbeteiligung zu erreichen, erscheint es jedoch dringend notwendig, eine zentrale Koordinationsstelle einzurichten, die entsprechende Daten sammelt und auswertet, Aufklärungsarbeit leistet und die Bemühungen koordiniert.

Wie aus den Zahlen zu entnehmen ist, wird die Rötelnschutzimpfung durch die Gesundheitsämter weitaus mehr in Anspruch genommen als die Möglichkeit, die Rötelnimpfung durch den niedergelassenen Arzt durchführen zu lassen. Es ist zum jetzigen Zeitpunkt und auch in absehbarer Zukunft nicht vorstellbar, daß die Gesundheitsämter von ihrer Aufgabe, die Rötelnimpfung durchzuführen, entbunden werden können. Eine Situation wie in Bayern, wo seit 1980 die Rötelnimpfung nicht mehr durch den öffentlichen Gesundheitsdienst,

sondern nur von den niedergelassenen Ärzten durchgeführt wird, würde in West-Berlin nach den hier vorliegenden Zahlen zu einem drastischen Absinken der Durchimpfungsrate führen müssen. In Bayern ist es nach Einführung dieser Regelung zu einem Absinken der Durchimpfungsrate auf 4 - 25 % gekommen (58).

Zum jetzigen Zeitpunkt wäre es dringend notwendig, die Bemühungen der Gesundheitsämter West-Berlins, optimale Durchimpfungsraten zu erzielen, bei einem entsprechenden Mitarbeiterstab zu fördern. Eine spezielle Rötelnimpfpropaganda in den Schulen anlässlich von Elternabenden und mit Hilfe von Filmen bzw. anderem Informationsmaterial könnte diesem Ziel dienen. Zu diskutieren wäre auch, ob der Aufwand gerechtfertigt wäre, anstelle des üblichen Vorgehens der Gesundheitsämter, für Nachzügler bei der Rötelnreihenimpfung einen zweiten Termin anzubieten, ersetzt werden könnte durch ein gezieltes Anschreiben der Nichtgeimpften. Das in Berlin verwendete Merkblatt, mit dem gleichzeitig zur freiwilligen Rötelnenschutzimpfung eingeladen wird, bedarf einer Überarbeitung (65). Ausführlicher und eindringlicher müßte auf die noch immer bestehende Gefahr der Röteln-Embryopathie, insbesondere im Fall einer Rötelnepidemie, hingewiesen werden. Da offensichtlich als häufigster Grund von Eltern, der Rötelnimpfung ihrer Tochter nicht zuzustimmen, angegeben wird, daß diese schon die Röteln durchgemacht habe, wäre in der Aufklärungsarbeit auch auf die Unsicherheit bei der Diagnosestellung Röteln hinzuweisen. Nach Untersuchungen von ENDERS sind bei Frauen im gebärfähigen Alter die negativen Rötelnanamnesen in 70 % und die positiven in 18 % falsch (21). Gleichzeitig wäre auf die Unschädlichkeit der Rötelnimpfung auch bei evtl. schon durchgemachter Rötelerkrankung in früheren Jahren hinzuweisen. Unerlässlich ist es hierbei, die Zusammenarbeit zwischen staatlichem Gesundheitsdienst und niedergelassener Ärzteschaft zu intensivieren. Auch von den niedergelassenen Ärzten muß zur

Rötelnimpfung aufgefordert werden und auf die Unschädlichkeit der Impfung auch bei evtl. schon durchgemachter Rötelnkrankung hingewiesen werden.

Bei dem derzeitigen Kenntnisstand über die äußerst geringe Gefahr durch die Rötelnimpfung bei einer evtl. schon bestehenden Schwangerschaft wäre auch zu diskutieren, ob nicht im vermehrten Ausmaß auch 12- bis 13jährigen Mädchen die Rötelnimpfung angeboten werden kann. In dem beobachteten 5-Jahreszeitraum sind nur 195 Impfungen in Berlin-West durch die Gesundheitsämter bei Mädchen, die älter als 11 Jahre waren, durchgeführt worden. Von diesen 195 Impfungen sind auffallenderweise allein 135 Impfungen in Tempelhof durchgeführt worden.

Zu empfehlen wäre auch, daß die Gesundheitsämter West-Berlins den gleichen Impfstamm verwenden. Die Vorteile des Impfstammes WIRA 27/3 sind ausführlich in der vorliegenden Arbeit behandelt worden.

Dringend erforderlich ist bei Impfung durch den niedergelassenen Arzt eine einheitliche Regelung der Kostenübernahme durch die Krankenkassen (1). Diese Forderung gilt auch für die Impfung seronegativer Frauen im gebärfähigen Alter.

In der Schwangerschaftsvorsorge sollte auch bei früher Geimpften eine Kontrolle der Immunitätslage erfolgen. Bei seronegativen Frauen ist eine nochmalige serologische Kontrolle bis spätestens zur 18. Schwangerschaftswoche zu fordern. Auch bei einer erneuten Schwangerschaft ist wegen der Möglichkeit des Absinkens niedriger Titer und wegen der Gefahr einer Reinfektion die Immunitätslage zu überprüfen.

Die Kontrolle der Immunitätslage von Frauen im gebärfähigen Alter und die konsequente Impfung aller seronegativen Frauen mit nachfolgender Kontrolle des Impferfolges ist zu intensivieren. Die Forderung von ENDERS nach Einrichtung eines nationalen Röteln-Referenzzentrums, entsprechend dem Vorbild anderer Länder (USA, England), ist dringend zu unterstützen (24).

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Allhoff, P., Olbing, H.: Plädoyer für Kostenfreiheit von Impfungen bei Kindern, Deut. Ärzteblatt 43, 59-61, 1983
- 2) Balfour, H., Balfour, C.L., Edelmann, C.K., Riersen, P.A.: Evaluation of Wistar RA 27/3 Rubella Virus Vaccine in Children, Am. J. Dis. Child. 130, 1089-1091, 1976
- 3) Balfour, H.: Rubella Reimmunization now, Am. J. Dis. Child. 133, 1231-1233, 1979
- 4) Balfour, H., Groth, K.E., Edelmann, C.K.: Rubella viraemia and antibody response after rubella vaccination and reimmunization, Lancet 1981/1, 1078-1080, 1981
- 5) Banatvala, J.E.: Transmission of RA 27/3 Rubella vaccine strains to products of conception, Lancet, 392, 1981
- 6) Banatvala, J.E.: Rubella vaccination: remaining problems, Brit. Med. J. 284, 1285-1286, 1982
- 7) Banatvala, J.E.: Strategy for Rubella vaccination, Lancet 1983/1, 251, 1983
- 8) Bernstein, D.: Fetomaternal aspects of immunization with RA 27/3 live attenuated rubella virus vaccine during pregnancy, J. of Ped., 97, 467-470, 1980
- 9) Boué, A.: Reinfection with rubella in pregnant women, Lancet, 1251-1253, 1971
- 10) Chang, T.: Rubella reinfection and intrauterine involvement, J. of Ped. 84, 617-618, 1974

- 11) Clarke, M.: Effect of rubella vaccination programme on serologic status of young adults in United Kingdom, Lancet, 1224-1226, 1979
- 12) Committee on infectious diseases: Revised recommendations on rubella vaccine, Pediatrics 65, 1182-1184, 1980
- 13) Cooper, L., Krugman, S.: Diagnosis and management: Congenital rubella, Pediatrics 37, 335-338, 1966
- 14) Cooper, L., Ziring, P.R., Ockerse, A.B., Fedun, B.A., Kiely, B., Krugman, S.: Rubella. Clinical Manifestations and Management, Am. J. Dis. Child. 118, 18-29, 1969
- 15) Davis, W., Larson, H.E., Simsarian, J.P., Parkman, P.D., Meyer, H.M.: A study of rubella immunity and resistance to infection, Jama 215, 600-608, 1971
- 16) Deinhard, F., Spiess, H.: Schlußkommuniqué der Tagung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. in Verbindung mit dem Deutschen Grünen Kreuz, DMW 33, 1043-1045, 1981
- 17) Dudgeon, J.A.: Congenital rubella, J. of Ped. 87, 1078-1086, 1975
- 18) Desmond, M.: Congenital rubella encephalitis, Am. J. Dis. Child. 118, 30-31, 1969
- 19) Doerr, H.W., Braun, R., Enders, G.: Röteln-Infektion in der Schwangerschaft (Methoden und Risikobemessung), Münch. med. Wschr. 125, 181-184, 1983
- 20) Enders, G.: Die Schutzimpfung gegen Röteln, Ärztliche Praxis 27, 1782-1787, 1975

- 21) Enders, G.: Röteln und Schwangerschaft, Gynäkologie 10, 15-30, 1977
- 22) Enders, G.: Röteln-Embryopathie noch heute? Geburtsh. und Frauenheilk. 42, 403-413, 1982
- 23) Enders, G.: Stand der Rötelnschutzimpfung in der Bundesrepublik 1983, Münch. med. Wschr. 126, 141-146, 1984
- 24) Enders, G.: Die Masern-, Mumps- und Rötelnschutzimpfung, Päd. Prax. 29, 183-189 und 387-402, 1984
- 25) Ehrengut, W.: Rötelnimpfung im Kleinkindesalter oder im Schulalter? DMW 34, 1165-1167, 1980
- 26) Eilard, T., Strannegard, Ö.: Rubella reinfection in pregnancy followed by transmission to the fetus, J. Infec. Dis. 129, 594-596, 1974
- 27) Feigin, R., Cherry, J.: Textbook of pediatric infectious diseases, W.B. Saunders Company, 1981, 1370-1400
- 28) Fischer, K.: Röteln-Untersuchungen 1969-1971 im Bereich von Hamburg, Zbl. Bakt. Hyg. 1. Abt. Orig. A 223, 441-469, 1973
- 29) Gilmore, D., Robinson, E.T., Gilmour, W.H., Urquhart, G.E.: Effect of rubella Vaccination programme in schools on rubella immunity in a general practice population, Brit. Med. J. 284, 628-630, 1982
- 30) Gitmans, U., Enders, G., Glück, H., Harm, B., Lindemann, L.: Die Rötelnschutzimpfung mit HPV₇₇DE₅- und RA 27/3-Impfstoffen von 11-16 Jahre alten Mädchen: Untersuchungen zur Antikörperentwicklung und Antikörperpersistenz nach 4-8 Jahren, Immun. Infekt. 11, 79-90, 1983

- 31) Goetz, O.: Röteln in der Schwangerschaft, MMW 125, 179-180, 1983
- 32) Goldwater, P.N., Quincy, J.R., Banatvala, J.E.: Maternal rubella at St. Thomas hospital: Is there a need to change British vaccination policy? Lancet, 1298-1300, 1978
- 33) Grubbauer, H.M., Borkenstein, H.M., Zach, M., Beitzke, A., Schmidberger, H.: Erscheinungsformen der kongenitalen Röteln, Päd. Prax. 20, 165-172, 1978
- 34) Hanshaw, J.B., Dudgeon, J.A.: Viral diseases of the fetus and newborn, Volume 17 in the Series Major problems in clinical pediatrics, W.B. Saunders Company, 1978
- 35) Hambling, M.H.: Effect of a vaccination programme on the distribution of rubella antibodies in women of childbearing age, Lancet, 1130-1133, 1975
- 36) Hambling, M.H.: Changes in the distribution of rubella antibodies in women of childbearing age during the first eight years of a rubella vaccination programme, J. of Infec. 2, 341-346, 1980
- 37) Harcourt, G.C., Best, J.M., Banatvala, J.E.: Rubella-specific serum and nasopharyngeal antibodies in volunteers with naturally acquired and vaccine-induced immunity after intranasal challenge, J. Infect. Dis. 142, 145-155, 1980
- 38) Hayden, G.F., Herrmann, K.L., Buimovici-Klein, E., Weiss, K.E., Nieburg, P.I., Mitchell, J.E.: Sub-clinical congenital rubella infection associated with maternal rubella vaccination in early pregnancy, J. of Ped. 96, 869-872, 1980

- 39) Herrmann, K.L., Halstead, S.B., Wiebenga, N.H.:
Rubella antibody persistence after immunization,
JAMA 247, 193-196, 1982
- 40) Hillary, I.B., Griffith, A.H.: Persistence of anti-
body 10 years after vaccination with Wistar RA 27/3
strain live attenuated rubella vaccine, Brit. Med.
J. 1580-1581, 1980
- 41) Horstmann, D.M.: Controlling rubella- Problems and
perspectives, Annals of Internal Medicine 83,
412-417, 1975
- 42) Johnson, R.T.: Progressive rubella encephalitis,
New England J. of Med. 1023-1024, 1975
- 43) Kassenärztliche Bundesvereinigung: Verhütung der
Röteln-Embryopathie, Deutsches Ärzteblatt 45,
2691-2692, 1980
- 44) Krugman, S.: Present status of measles and rubella
immunization in the United States: A medical progress
report, J. of Ped. 90, 1-12, 1977
- 45) Krugman, S.: Rubella immunization: Present status
and future perspectives, Pediatrics 65, 1174-1176,
1980
- 46) Landes, R.D., Bass, J.W., Millunchick, E.W.,
Oetgen, W.J.: Neonatal rubella following postpartum
maternal immunization, J. of Ped. 97, 465-466, 1980
- 47) Meyer, H.M., Parkman, P.D.: Rubella vaccination,
JAMA 215, 613-619, 1971
- 48) Modlin, J.F., Herrmann, K., Brandling-Bennett, A.D.,
Eddins, D.L., Hayden, G.F.: Risk of congenital ab-
normality after inadvertent rubella vaccination of
pregnant woman, New Engl. J. of Med. 294, 972-974, 1976

- 49) O'Shea, S.: How well do levels of rubella antibody protect? 1981/2, 1284, Lancet 1981
- 50) Peckham, C.S.: Clinical and serological assessment of children exposed in utero to confirmed maternal rubella, Brit. Med. J. 1, 259-261, 1974
- 51) Petersen, E.E.: Rötelnimpfung, Untersuchungen zum Immunstatus nach Impfung mit dem Röteln-Impfstoff HPV₇₇DE₅, Dtsch. med. Wschr. 26, 954-958, 1977
- 52) Petersen, E.E., Neumann-Haefelin, D., Kärbach, M., Haas, R.: Rötelninfektion in der Schwangerschaft, experimentelle Studie zum Wert einer Gammaglobulin-gabe nach Rötelnwildvirusinfektion. Dtsch. med. Wschr. 43, 1695-1700, 1978
- 53) Preblud, S.R., Stetler, H.C., Frank, J.A., Greaves, W.L., Hinman, A.R., Herrmann, K.L.: Fetales Risiko durch Röteln-Vakzine? JAMA (deut. Ausgabe) 2, 89-93, 1982; mit einem Kommentar von Fox, J.P.: Wirksamkeit und Gefährlosigkeit der Röteln-Vakzine für den Feten, JAMA (deut. Ausgabe) 2, 97-98, 1982
- 54) Rauh, J.L., Schiff, G.M., Johnson, L.B.: Follow-up studies of rubella vaccinees at adolescence, J. of Ped. 86, 138-140, 1975
- 55) Ross, C., McCartney, A.: Progress of rubella immunity in pregnant woman, Brit.med. J. 1636, 1979
- 56) Sato, H., Albrecht, P., Reynolds, D.W., Stagno, S., Ennis, F.A.: Transfer of measles, mumps and rubella antibodies from mother to infant, Am. J. Dis. Child. 133, 1240-1243, 1979
- 57) Schiff, G.M., Rauh, J.L., Young, B., Trimble, S., Rotte, T., Schiff, B.E.: Rubella-vaccinated students, follow-up in an public school system, JAMA 240, 2635-2637, 1978

- 58) Schmid, R.: Schutzimpfungen III / Kompetenzgerangel
Gesundheitsämter - Ärzte, Ärzte-Zeitung Nr. 28, 1985
- 59) Scott, H.D., Byrne, E.B.: Exposure of susceptible
pregnant women to rubella vaccinees, JAMA 215,
609-612, 1971
- 60) Townsend, J.J., Baringer, J.R., Wolinsky, J.S.,
Malamud, N., Mednick, J.P., Panitch, H.S., Scott, R.A.,
Oshiro, L.S., Cremer, N.E.: Progressive rubella pan-
encephalitis, New Engl. J. of Med. 990-993, 1975
- 61) Weil, M.L., Itabashi, H.H., Cremer, N.E., Oshiro, L.S.,
Lennette, E.H., Carnay, L.: Chronic progressive pan-
encephalitis due to rubella virus simulating subacute
sclerosing panencephalitis, New Engl. J. of Med.
994-998, 1975
- 62) Wilkins, J., Wehrle, P.F.: Further evaluation of the
optimum age for rubella vaccine administration,
Am. J. Dis. Child. 133, 1237-1239, 1979
- 63) Zealley, H., Edmond, E.: Rubella screening and
immunisation of schoolgirls: results six to seven
years after vaccination, Brit. med. J. 284, 382-384,
1982
- 64) Zippel, C., Federmann, J.L., Eggers, H.J., Leidel, J.:
Gezielte und kontrollierte Rötelnreihenimpfungen -
Erfahrungen mit einer ökonomisch vertretbaren Methode,
Immun. Infekt. 10, 69-75, 1982
- 65) Merkblatt zur freiwilligen Schutzimpfung gegen Röteln,
Ges. VB 908a

Danksagung

Für alles, was ich unter seiner Leitung lernen durfte und für seine vielen Bemühungen bei der Erstellung dieser Arbeit bedanke ich mich bei Herrn Professor Stück.

Für die kritische Durchsicht der Arbeit danke ich meiner Frau Barbara.

LEBENS LAUF

- 17.1.1950 geboren als Sohn des Gynäkologen
Dr. Hans-Joachim Kühnelt und seiner
Ehefrau Dorothea geb.
in Berlin
- 5.2.1969 Reifeprüfung an der Heinrich-von-
Kleist-Oberschule in Berlin-
Tiergarten
- 1969 - 1976 Studium der Humanmedizin an der
Freien Universität Berlin
- 1.4.1976-30.4.1977 Medizinalassistent am Auguste-
Viktoria-Krankenhaus in Berlin-
Schöneberg und an der Universitäts-
kinderklinik in Berlin
- 15.7.1977-15.9.1977 Assistenzarzt an der radiologischen
Abteilung des Rudolf-Virchow-
Krankenhauses in Berlin
- 15.9.1977-31.5.1984 Tätigkeit auf beiden internistischen
Abteilungen der Kinderklinik des
Rudolf-Virchow-Krankenhauses unter
der Leitung von Herrn Professor
Werner und Herrn Professor Stück
- 20.7.1982 Anerkennung als Kinderarzt
- Seit 1.10.1984 niedergelassener Kinderarzt in
einer Gemeinschaftspraxis in
Berlin-Wedding

Berlin, den

